



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

USO DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO EN PACIENTES CON OCLUSIÓN DE VENA
CENTRAL DE LA RETINA

LESLIE ARGUELLO CRUZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Facultad de Ciencias Médicas / Maestría en

Oftalmología

Para obtener el grado de

Maestro en Oftalmología

Febrero de 2011

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Definición y concepto	3-5
2.2 Manejo y tratamiento.	6-8
2.3 Complicaciones del medicamento	8-9
3. OBJETIVO	10
4. HIPÓTESIS	11
4.1 Hipótesis Alterna	
4.2 Hipótesis Nula	
5. MATERIALES Y METODOS	12
5.1 Diseño de estudio	12
5.2 Población de estudio	12
5.3 Sujetos de estudio o unidad de análisis	12
5.4 Cálculo de la muestra	13
5.5 Criterios de inclusión	13
5.6 Criterios de exclusión	13
5.7 Descripción del proceso de selección	13-14
5.8 Variables	15-18
5.9 Análisis estadístico	19
5.10 Aspectos éticos	19-21
6. RESULTADOS	22
6.1 Gráficas	23-27
7. DISCUSIÓN	28-31
8. CONCLUSIONES	32
9. RECOMENDACIONES	33
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34-37
INDICES DE ANEXOS	38

1 ANEXOS

1.1 Hoja de Recolección de Datos

38

1.2 Consentimiento Informado

39-45

RESUMEN

La oclusión de la vena central de la retina es una patología que ha ido en incremento, principalmente en personas con factores de riesgo como diabetes, hipertensión y enfermedades de la sangre.

El objetivo de este estudio descriptivo fue determinar la efectividad del uso de Bevacizumab intravítreo en pacientes con oclusión de la vena central de la retina, y cambios de agudeza visual y grosor de la macula.

Se utilizó Bevacizumab intravítreo para determinar el cambio de agudeza visual y grosor macular foveal en 23 pacientes adultos con oclusión de la vena central de la retina en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el periodo de enero de 2008 a octubre de 2009. Los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses después de que se les aplicó el Bevacizumab y a los seis meses después de la aplicación.

Se encontró que el Bevacizumab si mejora la agudeza visual ($P < 0,001$), y logró una disminución del grosor macular central ($P < 0,001$), aunque no es significativo en la comparación del grosor inicial. En cuanto a la distribución por sexo, más afectado es el femenino. No hubo complicaciones significativas, se concluyó que el medicamento es eficaz para los pacientes con obstrucción de la vena central de la retina.

1. INTRODUCCION

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) es un desorden común en la vasculatura retiniana, con potenciales complicaciones como el glaucoma neovascular y la pérdida de la visión. (11)

La angiogénesis es un complejo de eventos en cascada en la que inicialmente se producen citoquinas que provocan vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. (11, 15)

Las dos mayores complicaciones asociadas a esta patología incluyen una reducción de la visión con afección de la mácula, secundario al edema macular y el glaucoma neovascular secundario a la neovascularización del iris.

En la Unidad Nacional de Oftalmología en la clínica de Retina, vítreo y mácula, en el año 2007, se mostró estadísticamente que del total de los pacientes que fueron atendidos, la incidencia de pacientes con afección de la oclusión de la vena central de la retina ha mostrado ser de gran importancia pues se ha visto un incremento notable de esta patología asociada a la HTA hasta en un 60% y a la Diabetes Mellitus, las enfermedades vasculares periféricas, y el glaucoma de ángulo abierto en un 40 %, entre otras.

El edema macular es una de las principales causas de disminución de la agudeza visual, principalmente en pacientes con patologías asociadas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, trastornos de la coagulación como enfermedad de las células falciformes, deficiencias enzimáticas de elementos sanguíneos, entre otras patologías que afectan la vasculatura de retina. Ahora existe la alternativa de un recombinante humanizado monoclonal de un anticuerpo de inmunoglobulina G1 que inhibe el factor de crecimiento endotelial llamado Bevacizumab, este fue aprobado por la FDA en el año 2004 primeramente para el uso en el cáncer de colon rectal y en este momento se ha visto una gran ayuda con este medicamento para el mejoramiento de la agudeza visual en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad y oclusión de la vena central de la retina; o pacientes con proliferación de la vasculatura retiniana.

En Oftalmología ha sido utilizado en forma intravítrea en enfermedades mediadas por el factor de crecimiento endotelial como la neovascularización coroidal, oclusión de la

vena central de la retina y la retinopatía proliferativa, con buenos resultados. (1, 3, 14)

El Bevacizumab se ha mostrado que no es tóxico para la retina y en nervio óptico según lo muestra Bakri Sophie en su estudio de “Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab” en la cual describe el estudio del medicamento desde el tiempo de utilización en el cáncer del colon en las fases de experimentación. (8)

El siguiente trabajo se llevó a cabo en la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante enero 2007 a octubre del 2009 para valorar la mejoría de la agudeza visual post colocación de Bevacizumab, en pacientes con oclusión de la vena central de la retina. La multiterapia referida en la bibliografía en el tratamiento de la oclusión de la vena central de la retina lleva un alto costo económico en nuestros pacientes ya que se vuelve un tratamiento crónico. Por lo que si la enfermedades asociadas son prevenibles y tratadas evitaría altos costos, y complicaciones catastróficas a largo plazo en la visión del paciente que de alguna u otra manera afecta también a la sociedad.

2. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICION Y CONCEPTO

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR), es uno de los desordenes vasculares retinales más frecuentes, es la segunda causa más común de los desordenes vasculares después de la diabetes mellitus, aunque esta patología no es del todo entendida, se ha determinado que es causada por trombos en el área de la lámina cribosa (23, 25). Se sabe que esta asociada con hipertensión en un 50- 70%, glaucoma de ángulo abierto 40%, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, y enfermedades vasculares periféricas como estados de hipercoagulabilidad y estados de hiperviscosidad; en casos bilaterales principalmente; en jóvenes, aunque es raro, se ha determinado que esta asociado al uso de anticonceptivos orales (1- 22).

Usualmente se ha visto en pacientes entre 60 70 años de edad en un 90%, es raro que se llegue a presentar en pacientes jóvenes, la OVCR la podemos clasificar en no isquémica 67% y la isquémica 33%, esta última la definimos como área no profundizada en mayor a 10 discos de área en la angiografía. (10- 13)

La isquémica es mas común en pacientes con enfermedades cardiovasculares, en caso que sean jóvenes pueden tomar una condición inflamatoria llamada papiloflebitis. Los pacientes van a consultar por que es de inicio súbito la pérdida de la visión o menos frecuente, historia de obscurecimiento con recuperación de la visión, pero también podría presentar una historia de disminución de la agudeza visual en forma gradual, el cual correlaciona con el grado de oclusión. Algunos pacientes inician con dolor y presentan neovascularización del iris y glaucoma neovascular, seguido de la pérdida de visión llamada glaucoma de los tres meses o de los 90 días. Los pacientes pueden tener visión normal especialmente si la mácula no se encuentra involucrada, cabe tener en cuenta que el edema macular no es responsable de la disminución de la agudeza visual en estos pacientes. (4, 9, 17)

El cuadro incluye hemorragias retinianas en los cuatro cuadrantes con un fondo de vasos de aspecto dilatado. Con el tiempo la hemorragia se resuelve completamente

resultando alteraciones del epitelio pigmentario. La resolución depende del grado de hemorragia. (3, 14, 25)

El desarrollo del edema macular es uno de los hallazgos más comunes y la principal razón de disminución de la agudeza visual en la fase temprana de la oclusión de la vena central de la retina (2, 6, 13). Una alteración en la micro circulación disminuye el flujo sanguíneo, lo que lleva a una disfunción de la barrera retinal de sangre endotelial, con incremento de la permeabilidad y exudado de plasma en el centro de la retina. Esta patología nos lleva a desarrollar posibles complicaciones como hemorragia intraretineana, exudado de fluido, diferentes niveles de isquemia y desarrollo de complicaciones como el glaucoma neovascular y la rubeosis iridis (7)

Aunque la secuencia de la patología no se conoce, la agudeza visual no solo depende de la isquemia macular si no principalmente de daño a los fotorreceptores y el edema macular agudo en el periodo temprano de la enfermedad, también depende de los efectos terapéuticos del tratamiento como la circulación sanguínea, la prevención de cambios secundarios por el edema macular y las complicaciones de la neovascularización.

El diagnóstico de esta enfermedad se puede basar en los siguientes hallazgos:

- Agudeza visual (AV): 20/200 o mejor.
- Hemorragias intraretineanas, tortuosidad y dilatación vascular.
- Reflejos pupilares y campos visuales normales.
- Electroretinograma (ERG) normal.
- Fluorangiografía (FA): perfusión capilar no disminuida, hiper fluorescencia en macula.
- Edema macular (AV: pérdida grave de la visión, 3 meses de evolución sin mejoría.)

Es importante tener en cuenta que el factor de crecimiento endotelial en el proceso de la angiogénesis ocular juega un papel importante no solo en esta patología si no más bien en enfermedades como la degeneración relacionada con la edad, retinopatía

diabética, las cuales llegan a producir ceguera, como habíamos dicho anteriormente el factor de crecimiento VEGF-A es un regulador que juega un papel crítico, en la patogénesis de enfermedades oculares incrementando a la vez la permeabilidad vascular, esto fue descrito en 1946 por Abell.(1-13)

Hay una caso que se reporta en una revista de obstrucción de la vena central de la retina en paciente femenina de 20 años de edad, asociado a síndrome antifosfolípidos en que se demostró anticuerpos antinucleares lúpicos, y la oclusión trombótica no inflamatoria de pequeños y grandes vasos, lo que ha demostrado que estos mecanismos están implicados y que puede ocurrir en uno u otro paciente, de hecho en 1957 Laurell y Nilsson (8, 13, 24) reconocieron en pacientes con enfermedad de lupus y VDRL falsamente positivos; hay una alta incidencia que el Bevacizumab perfilaba como anticuerpo antilípido. Más recientemente, en 1983 Asherson y Harries crearon método de radioinmunoanálisis, que usaba como antifosfolípido a la cardiolipina, todo esto para demostrar que no se encontraban un solo tipo de anticuerpos involucrados en todo este proceso inflamatorio que origina posteriormente la trombosis de pequeños y medianos vasos. Así mismo en estudios sucesivos realizados también por Harris, et al, en la década de los 90 aportaron, que los anticuerpos antifosfolípidicos que actúan sobre las arterias podrían producir la oclusión debido a proliferación de la íntima y media; estos anticuerpos actúan sobre diferentes niveles: membrana plaquetaria, glóbulo rojo, células endoteliales, neutrófilos, neuronas, sincitiotrofoblasto o sobre reacciones de la coagulación. En síntesis sólo un grupo de pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos son patogénicos. Dentro de ese grupo, aquellos con un segundo defecto en la hemostasia son de especial riesgo para esta complicación. Por último a veces un factor predisponente (DM, HTA, tabaquismo acentuado hipercolesterolemia, anticonceptivos orales de uso prologado), actúa como factor precipitante, desencadenando la trombosis mayor de histocompatibilidad, fundamentalmente.

2.2 MANEJO Y TRATAMIENTO

La meta del tratamiento es el prevenir más pérdida de visión (18,19), y aunque algunos pacientes han recobrado visión, es posible que el medicamento no restaure la visión que ya se haya perdido, y es posible que al fin no impida que se pierda más visión a causa de la enfermedad.

Inicialmente el tratamiento de elección era la foto coagulación láser focal pero se determinó que no producía efecto beneficioso sobre la agudeza visual.

La terapia con corticosteroides ha sido investigada en pacientes con oclusión de la vena central de la retina con el objetivo de reducir el edema macular.

El mecanismo de acción exacto de cómo actúan los corticosteroides en la retina es desconocido, pero se cree que es por medio de un efecto antiinflamatorio con modulación de las citoquinas y factor crecimiento; de producción y estabilización de la barrera hemoretiniana con reducción de la permeabilidad vascular. Actualmente hay poca evidencia que apoye el uso de los corticosteroides para el tratamiento de edema macular en oclusión de la vena central de la retina. Los corticosteroides orales sin embargo podrían ser utilizados para el tratamiento de enfermedades sistémicas responsables de la oclusión de la vena central de la retina. (15)

El Bevacizumab es un recombinante monoclonal humanizado de anticuerpos G1 que inhiben el factor de crecimiento endotelial (4, 18, 20)., como ya sabemos el factor de crecimiento endotelial VEGF sus siglas en inglés, tiene varias subdivisiones de la B a la F, estos contienen proteínas que están involucradas en el regulación de la angiogénesis, linfagénesis, y permeabilidad de la vascularidad, el VEGF – B es el mejor estudiado y es el que juega un importante rol en la regulación de la neovascularización, este fue clonado en el Napoleón Ferrata y Genentech después de los 80 y fue relacionado con el factor derivado de plaquetas, este factor de crecimiento es un gen organizado dentro de seis axones separado por siete intrones localizados en el cromosoma 6p21.3, tiene 9 isoformas generalizadas y alternadas, esas isoformas varían en el número de aminoácidos contenidos, y la afinidad de la unión a proteínas de la heparina.

Este ha sido utilizado en forma intravítrea en enfermedades mediadas por factores de crecimiento como las neovascularización coroidal, oclusión de la vena central de la retina y enfermedades proliferativas. (10, 21, 22)

Los anticuerpos monoclonales de última generación están revolucionando la terapia anticáncer y empiezan a cambiar los regímenes de primera línea combinados con quimioterapia.

Inicialmente, el Bevacizumab no fue desarrollado para tratar condiciones oculares. Basado en los resultados de estudios clínicos los cuales demostraron su eficacia y seguridad, fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento de cáncer colorrectal metastático (14, 17). Como condición de aprobación, el fabricante produjo una “etiqueta” que explica las indicaciones, riesgos, y beneficios. La etiqueta explica que funciona tras bloquear una sustancia conocida como factor del crecimiento vascular endotelial o VEGF. El bloquear o inhibir VEGF ayuda a prevenir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que necesita el cáncer para seguir creciendo. (16)

Aunque no hay estudios aprobados por la FDA sobre el uso de Bevacizumab en el ojo que prueben que sea seguro y eficaz, hay ensayos clínicos en marcha sobre una droga similar como también estudios sobre personas que reciben Bevacizumab “off-label” (“fuera de las indicaciones de la etiqueta”) (13, 24, 25)

Los Oftalmólogos usan “off-label” para el tratamiento de la degeneración macular de la edad (AMD), y condiciones similares ya que investigaciones médicas indican que VEGF es una de las causas del crecimiento anormal de los vasos sanguíneos que causan estas condiciones. Algunos pacientes bajo el tratamiento de resultaron con menos fluido y máculas aparentemente normales, además de que su visión mejoró. (7, 9)

Un estudio retrospectivo mostró mejoría en 87, 5% de los pacientes en ojos tratados en 3 meses. Un segundo estudio que fue publicado en la revista de Retina en febrero, del año 2010 con el título de “Intravitreal Bevacizumab for central hemicentral retinal vein occlusions”; publicado por Rogelio Costa et al; refiere a 15 pacientes que incrementaron su agudeza visual en 3 líneas en un 40% de los pacientes tratados, otro estudio documentó que ganaron al menos una línea en 21 pacientes tratados con Bevacizumab

en un periodo de 9 semanas; el pico ganancia de la agudeza visual fue de 7 líneas de 6 a 9 semanas después de la aplicación del medicamento.(12, 16)

Un estudio de pacientes que recibieron a través de una infusión intravenosa reporto una elevación leve de la presión sanguínea. De cualquier modo, los beneficios y riesgos intraviteos para condiciones del ojo todavía no se conocen del todo (3, 22).

Aunque no hay estudios aprobados por la FDA sobre el uso de bevacizumab en el ojo que prueben que sea seguro y eficaz, hay ensayos clínicos en marcha sobre una droga similar como también estudios sobre personas que reciben Bevacizumab.

2.3 COMPLICACIONES

Entre las complicaciones algunos pacientes experimentaron serias y a veces que podrían causar la muerte, tales como perforaciones gastrointestinales o complicaciones de curación de herida, hemorragia, eventos tromboembólicos, hipertensión, proteinuria e insuficiencia cardiaca (9, 20, 21). Cabe decir que esto fue en pacientes con cáncer, con cantidades elevadas del medicamento, y específicamente en un paciente que ya había tenido más de un evento cardiocerebrovascular.

Pese a la reciente detención del reclutamiento de pacientes en un estudio con Bevacizumab, el fármaco sigue siendo la máxima esperanza en pacientes con oclusión de la vena central de la retina. (17)

El riesgo de estas complicaciones como aumento de la presión intraocular, catarata traumática por toque al lente con la aguja del procedimiento, desprendimientos de retina, hemorragias vítreas entre otros, para pacientes con condiciones oculares es bajo. (9)

Ya que quienes reciben tratamiento para condiciones oculares son pacientes más saludables que los pacientes con cáncer, y reciben una dosis considerablemente más baja, repartida solamente en la cavidad de su ojo.

Un estudio de pacientes que recibieron Bevacizumab a través de una infusión intravenosa reportaron una elevación leve de la presión arterial

Otro estudio sobre pacientes que fueron tratados con Bevacizumab intravítreo no

tuvieron estas elevaciones ni los otros problemas serios vistos en los pacientes con cáncer (14)

Cuando un medicamento se usa en un número grande de pacientes, un número pequeño de problemas fortuitos que pueden causar la muerte pueden ocurrir, los cuales no tienen relación alguna con el tratamiento. Por ejemplo, pacientes con diabetes ya tienen un riesgo más alto a tener ataques al corazón y embolias cerebrales.(3, 23, 24) De cualquier modo, los beneficios y riesgos de Bevacizumab intravítreo para condiciones oculares todavía no se conocen del todo.(15) Una vez que un dispositivo o medicamento es aprobado por la FDA, los Médicos pueden usarlo para condiciones no indicadas en la etiqueta aprobada “off- label” si es que están bien informados sobre el producto, basan su uso en un método científico firme y evidencia médica bien fundada, y mantienen constancia de su uso y efectos.(22)

Cualquier medicamento tiene el potencial de causar reacciones alérgicas en un número pequeño de personas. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir sarpullido, ronchas, comezón, falta de resuello, y raramente la muerte. En general, es más probable que reacciones alérgicas a medicinas ocurran en personas quienes ya tienen alergias a otras drogas, alimentos, o cosas en el ambiente, tales como el polvo o césped. (25)

Las complicaciones posibles y efectos secundarios del procedimiento de administración incluyen desprendimiento de la retina, creación de catarata, glaucoma, hipotonía, daño a la retina o córnea, y desangramiento. También hay la posibilidad de infección del ojo. (10)

Existe una amplia variedad de estudios como a hemos descrito que demuestran que la formación de neovasos en la retina trae múltiples complejos de enfermedades que están relacionadas con el crecimiento de los mismos, por lo que demuestra la eficacia del Bevacizumab.

3. OBJETIVO

GENERAL

Determinar la efectividad del uso de Bevacizumab intravítreo en pacientes con oclusión de la vena central de la retina, a través de los cambios de agudeza visual y grosor de la macula, hasta un periodo de seis meses.

4. HIPOTESIS

4.1 HIPOTESIS NULA

El Bevacizumab no mejora la agudeza visual ni el grosor foveal en pacientes que presenten oclusión de la vena central de la retina.

4.2 HIPOTESIS ALTERNA

El Bevacizumab mejora la agudeza visual y el grosor foveal en pacientes que presenten oclusión de la vena central de la retina.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de Estudio

Se realizó un estudio descriptivo, en el cual se compararon describiendo los resultados del uso de Bevacizumab intravítreo en relación a la mejora de la agudeza visual y grosor foveal en pacientes con oclusión de la vena central de la retina susceptibles de desarrollar edema macular en la Clínica de Retina de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el periodo de enero de 2008 a octubre de 2009. Los pacientes fueron evaluados cada mes durante tres meses, en cada cita ellos se les tomó la agudeza visual se les tomó un tomografía computarizada ocular (OCT), y se les colocó una dosis de Bevacizumab en caso de requerirlo, dependiendo de la mejoría y grosor macular, posteriormente se les cita a los 6 meses de su primera dosis y se les toma nuevamente la agudeza visual.

5.2 Población de estudio

Se evaluaron todos los pacientes que sean diagnosticados con oclusión de la vena central de la retina y edema macular independientemente su patología de base que haya llevado a su diagnóstico en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el periodo desde enero 2008 y octubre del 2009.

5.3 Sujetos de estudio o Unidad de Análisis

Se estudiaron todos los pacientes con oclusión de la vena central de la retina y que se les colocó Bevacizumab intravítreo, en la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

5.4 Cálculo de la Muestra

No hubo cálculo de muestra

5.5 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con oclusión de vena central de la retina.
- Pacientes con edema macular secundario a la obstrucción venosa

5.6 Criterios de exclusión

- Embarazo.
- Pacientes con antecedente de 6 meses de cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial, descompensada, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, cirugía reciente.
- Pacientes con hipersensibilidad documentada al Bevacizumab o cualquiera de sus excipientes.
- Pacientes con bloqueo de la rama de la arteria central de la retina asociada.

5.7 Descripción del proceso de selección de la muestra

El estudio se realizó en la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt, de los pacientes que consultaron se escogieron a los que se les diagnosticó oclusión de la vena central de la retina, a ellos se les explicó en que consistía el estudio y si están de acuerdo en entrar al mismo, una vez que ellos decidieron se les explicó como se realizó el estudio, y que primero se les tomaría la agudeza visual con una tabla a una distancia ya establecida antes de colocar el medicamento, esto para poderles demostrar si hubo o no mejoría posterior al procedimiento, además se les realizó un procedimiento que se llama OCT que se lo va a realizar un técnico capacitado en el proceso quien mandó un reporte de cómo se

encuentre su mácula en ese momento con los mismos fines antes descritos, este le dilató el ojo se hizo que vea con su ojo vea a través de una pequeña cámara en la cual entraría una especie de luz y de esa misma manera se tomó fotos para hacerles su reporte, se les dio una cita para la clínica de retina en donde luego un médico que se encontraba en la clínica en ese momento o su médico tratante lo programó para colocarle una cita y en esta se les colocó una gota de anestesia tópica sobre el ojo afectado que esta arderá un poco, posteriormente le realizó una técnica de limpieza sobre el ojo afectado para posteriormente proceder a colocarle el medicamento, colocándole la inyección intravitrea, a tres milímetros del limbo temporal superior; el paciente debía ser conciente que se dará un seguimiento que es parte del estudio para poder realizarle otro estudio de la agudeza visual en una semana, luego a las 6 semanas y por ultimo a los tres meses en este último también se les volvió a realizar OCT para poder determinar si hubo cambios en la estructura anatómica de su mácula.

Se les explicó los posibles efectos secundarios que puede producirle el medicamento tanto los efectos inmediatos como los tardíos, entre ellos que podría inducirle a un aumento de la presión intraocular el cual podía resolverse inmediato en 24 horas, que también podía ocasionarle glaucoma o catarata a largo plazo así como hemorragias intravítreas inmediatas. El paciente debía de quedar conciente que una vez terminado el estudio se le seguiría control dependiendo el medico se lo indique.

En la clínica se contaba con una hoja de recolección de datos la cual se les explicó a los médicos la forma de llenarla para evitar pérdida de información, a como yo que soy el director de mi estudio estaré anuente a recolectar la información de los pacientes para no sobrecargar a los compañeros de la clínica en recolectar datos.

Se utilizó para la recolección y tabulación de los mismos en Excel que es un programa de recolección de datos los cuales van a ser interpretados en base a los datos necesarios de la moda, la media, desviación estándar para hacer la comprobación de la hipótesis o anulación de la misma, estos datos van a ser actualizados día a día para evitar la posible pérdida de datos y evitare el sesgo del estudio

5.8 Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	TV	Unidad
EFFECTIVIDAD	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Colocando el medicamento intravítreo con su dosis recomendada de 0.125 mg para el paciente, se evaluará la agudeza visual antes de la aplicación del mismo con la toma de presión intraocular, posteriormente se citara al paciente en una semana y al mes y se demostrará como ha mejorado la agudeza visual valorado con la tabla de Snellen y ver si el paciente puede leer mas letras de las del principio de la exploración y ver sus resultados en el tiempo de estudio del mismo	nominal	cualitativa	si o no

HTA	<p>La presión arterial alta es ocasionada por un estrechamiento de unas arterias muy pequeñas denominadas «arteriolas» que regulan el flujo sanguíneo en el organismo. A medida que estas arteriolas se contraen el corazón tiene que esforzarse más por bombear la sangre a través de un espacio más reducido, y la presión dentro de los vasos sanguíneos aumenta.</p>	<p>Una lectura de presión arterial mide tanto la fuerza sistólica como la diastólica, anotándose la sistólica en primer lugar. Las cifras indican la presión en unidades de milímetros de mercurio (mm Hg), es decir, la altura a la cual la presión dentro de las arterias podría elevar una columna de mercurio. Por ejemplo, una lectura de 120/80 mm Hg significa que la presión sistólica es de 120 mm Hg y la diastólica son normales.</p> <p>Normal</p> <p>Inferior a 120/ / Inferior a 80</p> <p>Prehipertensión</p> <p>120-139 / 80-89</p> <p>Hipertensión</p> <p>Grado 1</p> <p>140-159 / 90-99</p> <p>Grado 2</p> <p>160 o más</p> <p>100 o más diastólica es de 80 mm Hg</p>	numérica	cuantitativa	<p>Categoría</p> <p>Sistólica (mm Hg)</p> <p>Diastólica (mm Hg)</p>
------------	--	---	----------	--------------	---

<p>DM</p>	<p>La diabetes es un desorden del metabolismo, el proceso que convierte el alimento que ingerimos en energía. La insulina es el factor más importante en este proceso. Durante la digestión se descomponen los alimentos para crear glucosa, la mayor fuente de combustible para el cuerpo. Esta glucosa pasa a la sangre, donde la insulina le permite entrar en las células.</p>	<p>La diabetes mellitus no es una patología única sino un síndrome, por lo cual esta denominación incluye hoy en día a su vez, a varios tipos de afecciones diferentes pero con una característica común: la glicemia sérica aumentada y sus consecuencias.</p> <p>Hay cuatro clases de diabetes mellitus:</p> <p>Diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente o diabetes juvenil)</p> <p>Diabetes mellitus tipo II (no insulinodependiente, generalmente iniciada en la adultez)</p> <p>Diabetes mellitus gestacional (un tipo desarrollado durante el embarazo)</p> <p>otros tipos de diabetes mellitus (desarrollados en el contextos de otras enfermedades o trastornos que se asocian a la diabetes mellitus).</p>	<p>nominal</p>	<p>cualitativa</p>	<p>si o no</p>
------------------	--	--	----------------	--------------------	----------------

Grosor Foveal	OCT es una técnica en la que se obtienen imágenes en forma de cortes transversales que permiten diferenciar estructuras histológicas retinianas de las subretinianas. Este proyecta un haz de luz de banda ancha cercano al infrarojo	Las aportaciones más significativas del edema macular son la determinación del grosor retiniano y la posibilidad de un buen control evolutivo al realizar exámenes seriados. Mediante este instrumento también podemos evaluar los resultados de un procedimiento terapéutico. Las imágenes se obtienen alineando al paciente y acercando el modulo del aparato que corresponde al paciente al ojo. En algunos casos será necesaria la dilatación pupilar en la pantalla aparecerán una imagen de video del fondo de ojo y las tomografías que se vayan tomando. Las imagines se obtienen alineando al paciente y acercando el modulo del aparato a ojo del paciente, en ocasiones se debe de dilatar el paciente en la pantalla se obtendrá una imagen del fondo del ojo las tomografías que se van tomando	nominal	cuantitativa	Micras
----------------------	---	--	---------	--------------	--------

Agudeza visual	Es una medida de capacidad del sistema visual para detectar, reconocer, o resolver detalles especiales, es un test de alto contraste y un buen nivel de iluminación. Tener una buena agudeza visual significa que el sujeto es capaz de apreciar pequeños detalles de un imagen	Se realiza con una tabla de Snellen. El paciente permanece de pie a una distancia 20 pies es decir 6 metros de la tabla, Se deben retirar los anteojos o los lentes de contacto. Ambos ojos deben de permanecer abiertos, se cubre primero el ojo derecho y se pide al paciente que proceda a leer la línea más clara y una vez que establecemos la agudeza visual de ese ojo realizamos lo mismo en el otro pudiendo así determinar la agudeza visual de ambos ojos. El paciente debe de leer en voz alta a una distancia en que prefiera leer las letras mas claras, en caso de tener un letra errónea le colocamos un signo menos a la línea numerada con su distancia	nominal	cuantitativa	20/200 20/100 20/70 20/50 20/40 20/30 20/20
-----------------------	---	---	---------	--------------	---

5.9 Análisis estadísticos

Los datos fueron recopilados en un programa de hoja de cálculo (Excel, Microsoft o Number, Apple) y se clasificaron, tabularán y se hicieron gráficos estadísticos. Para el análisis inferencial se utilizará el programa Graph Pad InStat 3, emplee la t de student para comprobar las relaciones estadísticas.

La agudeza visual se registró convirtiéndola a su equivalente LogMAR para poder realizar cálculos y análisis exactos.

5.10 Aspectos Éticos

El estudio se realizó bajo los estándares de ética profesional y basada en los siguientes códigos:

CODIGO DE NUREMBERG:

1. El CONSENTIMIENTO INFORMADO es absolutamente esencial.
2. La Investigación debe tener validez científica.
3. Los investigadores calificados deben emplear diseños de investigación apropiados para lograr resultados útiles a la Sociedad.

Debe haber una proporcionalidad entre riesgo y beneficio.

Lo ético no es igual a lo legal. Pero cuando se hacen leyes que compaginan con la ética, el camino a seguir no crea conflictos o dilemas. La ética médica busca el bien del paciente y protege sus derechos. Si la ley cumple esos objetivos bienvenida la ley.

La Resolución # 008430 del Ministerio de Salud del 4 de Octubre de 1993 crea las normas sobre la Investigación en seres humanos. Todas las Instituciones que hacen o van a hacer Investigaciones deben contar con un Comité de Ética en Investigación encargado de proteger la dignidad, derechos y bienestar de lo pacientes.

La herramienta principal para ejercer estas funciones es a través del Consentimiento Informado Escrito y Verbal. Los dos consentimientos son complementarios.

Cuando se invita a participar en un trabajo de Investigación se deben “poner las cartas sobre la mesa” para informar a los participantes de que se va hacer, cuál es el fin que se busca con el estudio, cuáles son sus riesgos y cómo se pueden neutralizar.

El solo entregar un Documento para que lo firmen no es suficiente. Los Investigadores deben estar prestos a comunicar con sencillez todos los riesgos a que puedan estar sometidos los pacientes, no solo a la iniciación del proyecto sino en todo su curso cuando surjan problemas o dudas en los pacientes.

Deben establecerse vías de comunicación fácil y permanente.

TRES PRINCIPIOS ETICOS A TENER EN CUENTA

1. Respeto por las personas.
2. Beneficencia.
3. Justicia.

DECLARACION DE HELSINKI (1964-2000).

El bienestar de los sujeto debe anteponerse a los intereses de la Ciencia y de la Sociedad.

El Consentimiento debe darse por escrito.

Hay que ser precavido si el participante depende del investigador.

Los placebos deben darse de manera limitada.

Debe haber mayor acceso a los Beneficios.

AUTONOMIA:

En todo momento debe respetarse la autonomía del paciente para participar en el estudio. No se deban ejercer presiones indebidas. El paciente puede retirarse del estudio en el momento que lo considere necesario, y no se debe hacer ninguna restricción a esta acción, ni privar al paciente de futuras atenciones médicas a pesar de su retiro. Toda participación debe ser voluntaria.

RETROALIMENTACION:

Se le debe permitir hacer todas las preguntas que quiera hacer, y aún más preguntarle para ver si ha entendido bien los riesgos a que pueda estar sometido. Debe gastarse un buen tiempo para esta tarea y no hacerlo a la carrera.

RIESGOS EN LAS INVESTIGACIONES:

Este último tendrá la potestad de suspender la Investigación en cualquier momento si lo considera necesario, si está afectando seriamente la salud y bienestar de los participantes.

CONFIDENCIALIDAD:

Los pacientes quedaron con la garantía de que los datos obtenidos, deben tener la reserva necesaria que no afecte la confidencialidad.

INDEPENDENCIA DEL COMITÉ:

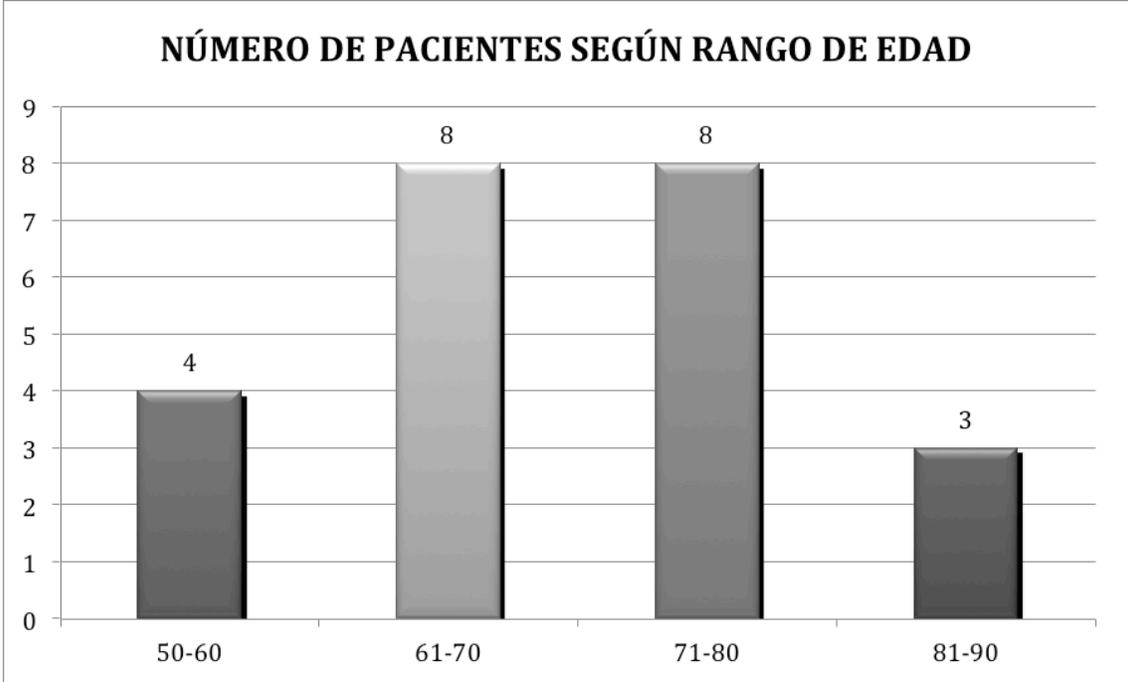
El Comité actuó siempre independiente en todas sus decisiones, sin presiones de ninguna clase políticas, institucionales, profesionales o de mercadeo buscando siempre proteger a los participantes que se expongan a algún riesgo durante la investigación. Su acción no debe ser tomada como un obstáculo a la investigación sino como un apoyo a la misma.

6. RESULTADOS

La obstrucción de vena central de la retina (OVCR) es un problema que esta afectando a los pacientes con factores de riesgo como la hipertensión, diabetes, y alteraciones de la coagulación en la consulta de oftalmología. El objetivo del presente estudio fue determinar la efectividad del uso de Bevacizumab intravítreo en pacientes con dicha patología para mejorar la agudeza visual y disminuir el grosor de la mácula central. Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con oclusión de la vena central de la retina en la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt en el periodo de enero de 2008 a octubre de 2009. La muestra obtenida fueron 23 pacientes con diagnóstico de obstrucción de vena central de la retina los cuales fueron tratados con Bevacizumab intravítreo, siempre y cuando cumplieran sus criterios de inclusión. Se les tomó la agudeza visual y grosor macular central por OCT cada mes por tres meses, y la toma de la agudeza visual a los seis meses de inyectado el Bevacizumab, para valorar la mejoría de la agudeza visual y la disminución del grosor corneal por el medicamento.

6.1 GRÁFICAS

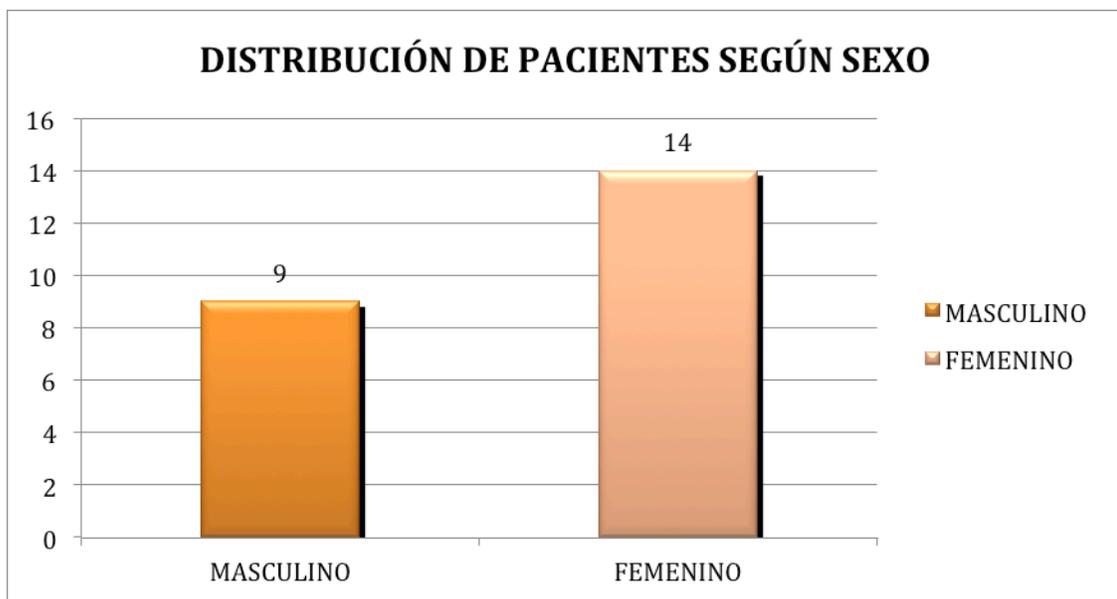
Gráfico No.1



Fuente: Boleta Recolección de datos

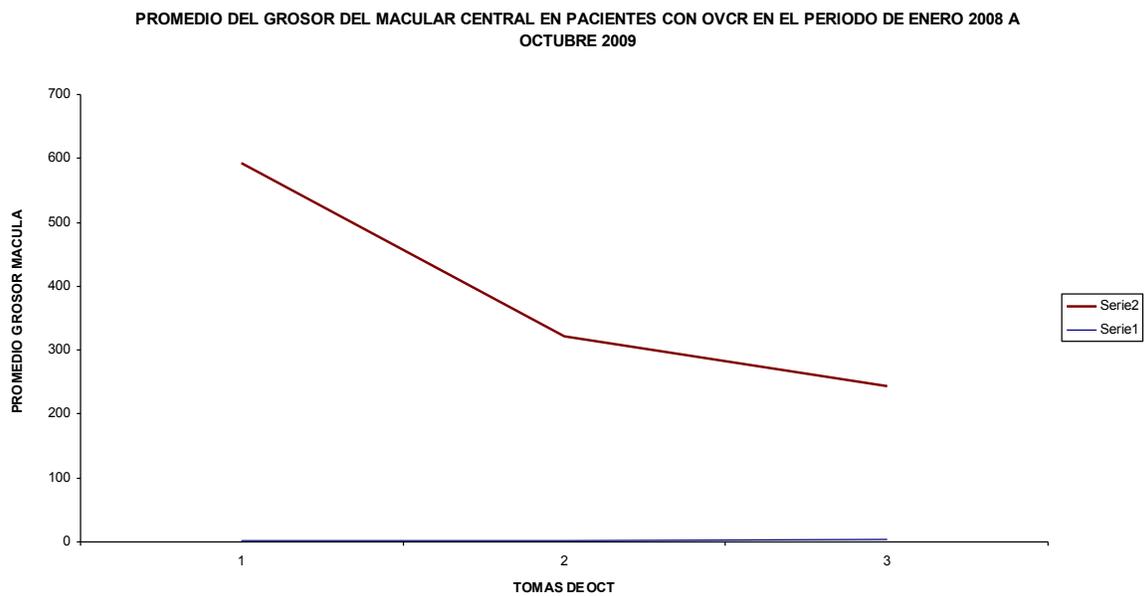
Gráfico No.2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO



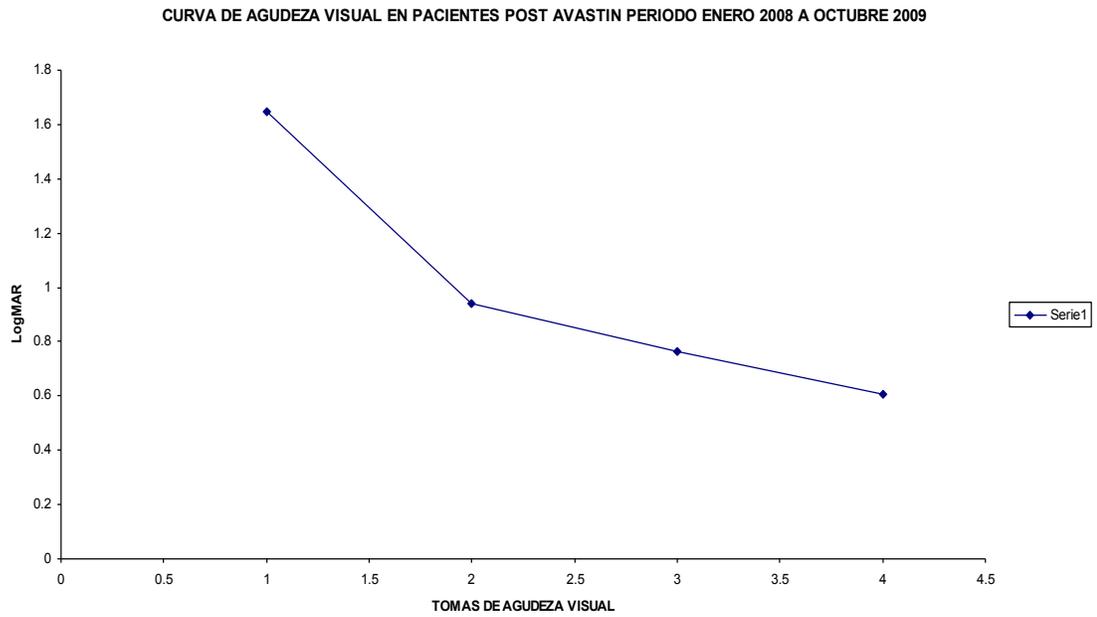
Fuente: Boleta Recolección de datos

Gráfico No. 3



Fuente: Boleta de Recolección de Datos

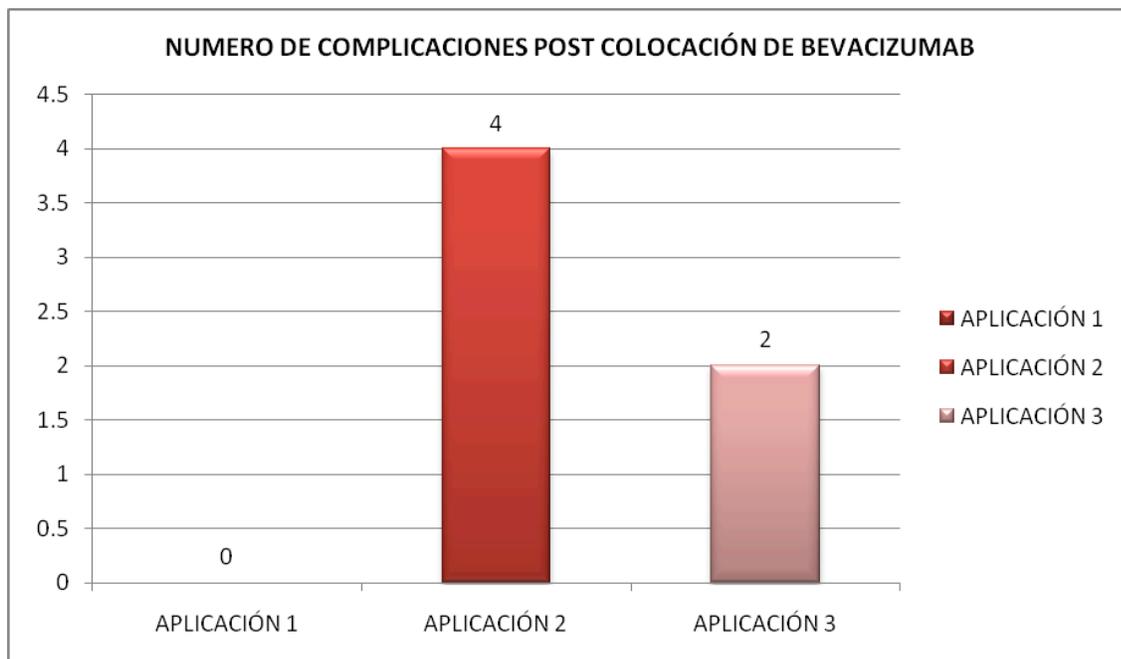
Gráfico No.4



Fuente: Boleta Recolectora de Datos

Gráfico No 5

COMPLICACIONES POST COLOCACION DE BEVACIZUMAB



Fuente: Boleta Recolectora de Datos

7. DISCUSIÓN

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron, las pruebas estadísticas de Anova y t student para evaluar las diferentes variables.

En un período de un año se reunieron 23 pacientes que llenaron los criterios de inclusión, excluyéndose cuatro pacientes por datos ausentes, los cuales fueron reemplazados por otros para tener una muestra de pacientes semejante a los estudios realizados en otros países.

En el gráfico 1 se establece la edad promedio fue de 68.52 años, con una distribución normal en la curva. Se observaron 23 pacientes (23 casos) con edades entre 55 y 81 años.

En la gráfica 2 por la distribución por sexo participaron al estudio 9 hombres (40.0%) y 14 mujeres (60.0%) Por lo que la distribución de acuerdo al género coincidió con lo descrito en la literatura.

En el gráfico número 3 la media de grosor macular central preoperatorio fue de 591 μm , en la primera cita, en la segunda de 320 μm , y en la tercera cita fue de 240 μm , con una desviación estándar de 88.021 μm , 110.51 μm , y 93.98 μm , respectivamente. Si comparamos el grosor 1 con el grosor 2 vemos una diferencia de 271 μm para una $P < 0.001$ lo que es significativa, lo mismos resultados presentan la diferencia entre el grosor 1 con el 3 para una media de 351.13 μm con una $P < 0,001$, lo que determina que es significativo la eficacia del medicamento, no viendo la diferencia estadísticamente significativa entre el grosor segunda con la tercer toma que muestra una media de 79 μm para una $P < 0,01$; porque ya se encontraba dentro del grosor normal foveal macular.

El 95% de límite confiabilidad inferior fue de 553.5 μm , y el superior fue de 629.67 μm , en la primera toma de grosor macular central, siendo en la tercer toma de 199.84 μm , y 281.12 μm respectivamente. El mínimo grosor macular central en la primer toma fue de

454 μm y en la tercer fue de 108 μm , con un máximo grosor en de 766 μm , y 599 μm en la primer y tercer toma.

Se proyecta que la mayor parte de pacientes del estudio presentaron un grosor macular central preoperatorio mayor de 199 μm .

La gráfica número 4 muestra que la agudeza visual (AV). AV1 tuvo una media de 1.664 LogMAR (Snellen 20/800 aprox.) con una desviación típica de 0.85 en los 23 pacientes que fueron incluidos en el estudio. En una tercer toma se vio una media de 0,76 LogMAR (20/100 Snellen) en las tres primeras tomas. Se observó una desviación estándar mínima de 0.39 en la tercera toma de agudeza visual.

La máxima agudeza visual en la primer toma fue de 0,600 LogMAR (Snellen 20/80), y una mínima de 3.00 LogMAR (Snellen 20/20000), y en la tercer toma una máxima de 0.300 Log MAR (20 /40), y una mínima de 2,00 LogMAR Log MAR en 20 /2000)

Si comparamos AV1 con la AV3 se presenta una diferencia media de 0.71 para una $P < 0.001$, diferente a AV2 con AV3 0.175 con una $P < 0,05$ que no es significativa. (Grafico numero 4.)

En la cuarta toma, que es a los seis meses de la primera dosis de Bevacizumab, vemos una media de agudeza visual de 0.58 Log MAR (20/100), con una máxima de agudeza visual de 0.54 Log MAR (20/70), y una mínima de 1.6 Log MAR (20/800).

La gráfica número 5 demuestra que no se han presentado complicaciones relacionadas a la inyección intravítrea o al medicamento durante la primera colocación. En la segunda se presentó hemorragia subconjuntival en cuatro pacientes (17%). En la tercera colocación, dos pacientes (8.6%) presentaron hemorragia subconjuntival, y aumento de la presión intraocular. Todos los pacientes con complicaciones fueron tratados.

Como habíamos mencionado anteriormente la obstrucción de la vena central de la retina es una patología que ha ido en incremento (6) asociado principalmente a las personas con factores de riesgo como la hipertensión, la diabetes y patologías vasculares en la que los factores de la coagulación son los afectados (2).

Con la introducción del Bevacizumab como droga contra la formación de neovasos, ha ido en aumento la utilización de la misma. Aunque se ha demostrado en diferentes

estudios que la colocación del mismo presenta mejorías en la agudeza visual de los pacientes tratados, cabe destacar que no a todos los pacientes les ofrece beneficios pues estos consultan en una etapa avanzada de la enfermedad a veces hasta con glaucoma neovascular sobre agregado por lo que se deben intervenir de otra manera, con laser, interfiriendo con la mejoría de la agudeza visual.

Estudios retrospectivos muestran mejoría de la agudeza visual en un 87.5% de los ojos tratados con Bevacizumab intravítreo (23). Un segundo estudio retrospectivo demostró que de 15 ojos analizados hubo mejoría de la agudeza visual de al menos tres líneas en un 40%.

En nuestro estudio mostramos que el sexo más afectado fue el femenino, lo que es similar a la literatura, con un total de 14 de 23 pacientes que fueron analizados e incluidos en el estudio.

Se demostró que la agudeza visual mejoró si se compara la toma uno con la dos con una diferencia de 0.7091 para una $p < 0.001$. Comparando la toma de AV1 con AV3 la diferencia de la media fue de 0.8843 con una $p < 0.001$. En la comparación de AV3 con AV 6 resultó una diferencia de 0.1591 con $p < 0.05$, por lo cual no fue significativa estadísticamente. Se notó que los pacientes sí presentaron una forma significativa de mejoría de la agudeza visual de la primera toma con respecto a la segunda. En AV1 se notó que hay una media de estándar de error de 0.1780, lo que demuestra que sí hubo un cambio significativo en la mejoría de la agudeza visual.

Con respecto al grosor macular central se vio que entre la toma uno y la dos de OCT hubo una diferencia media de 271.35 ($p < 0.001$). Entre la medición uno y tres hubo una media de diferencia de 351.13 ($p < 0.001$), aunque no se demostró que sea tan significativa entre la segunda y la tercera con un media de 79.783 ($p < 0.01$). Además hubo un error estándar de 18.354 para la primera toma y de 19.596 para la tercera toma.

Durante el análisis del estudio se demostró que no hubo complicaciones significativas que justifiquen la exclusión de pacientes del estudio pues estas fueron durante la segunda aplicación (hemorragia subconjuntival) y en la tercera aplicación en la que un paciente presentó aumento de la presión intraocular por lo que se le dio tratamiento

tópico con brimonidina. Cuatro pacientes fueron reemplazados por no regresar a la consulta y no cumplir los requerimientos para continuar en el estudio.

La limitación de este estudio fue que el seguimiento de los pacientes durante seis meses fue insuficiente para valorar el efecto a más largo plazo. Aún así el tiempo de seguimiento dado a los sujetos de estudio, fue suficiente para cumplir con el objetivo de esta investigación.

8. CONCLUSIONES

La inyección de Bevacizumab en enfermedades vasculares de la retina que provocan edema vascular y neovascularización retinal como la obstrucción de la vena central de la retina demostró ser eficaz para la reducción del grosor macular central con la consiguiente estabilización o mejora de la agudeza visual.

La agudeza visual mejora 87.5% entre la primera y la tercera aplicación del medicamento

En un total de 69 aplicaciones de todos los pacientes estudiados hubo 6 complicaciones 4 secundarios a elevación de presión intraocular lo cual ha sido reportado en otros estudios y 2 hemorragias subconjuntivales secundarias al procedimiento de aplicación intravítrea y no causadas por el medicamento, ambas complicaciones fueron leves y fácilmente controladas

9. RECOMENDACIONES

El Bevacizumab debe ser considerado una terapia actual en el abordaje terapéutico para el edema macular en la obstrucción central de la retina dado su efectividad en dicha entidad sin olvidar tener presente las posibles complicaciones en la aplicación intravítrea

El seguimiento periódico a largo plazo de los pacientes sometidos a estos procedimientos nos arrojará datos más objetivos para garantizar la eficacia de dicho fármaco y eventual determinación de complicaciones.

Recomiendo la capacitación de los médicos oftalmólogos para la detección de factores de riesgo de oclusión, ya que su prevención beneficiará a la disminución de ceguera ya gastos de recursos económicos no solo para el paciente si no a la sociedad en la que se desarrolla como individuo

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bakri Sophie, Snyder Melissa, Reid Joel et al. Pharmacokinetics Bevacizumab (Avastin) .Ophthalmology. 2007; May;114(5):.855-9
2. Bates D.O, Harper S.J. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial grow factors. Vascular pharmacology.39; 2003: 225-237
3. Bynoe Leon, Weiss N. Retinal Endovascular surgery and intravitreal triamcinolone acetoneide for cerebral vein occlusion in young adults. Am J Ophthalmol 2003; 235: 382-384.
4. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, et al. The effect arteriovenous shethotomy on cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Br. J. Ophthalmology. 2003; 87: 1329- 1332.
5. Conway. The problem of pressure elevation associated with intravitreal triamcinolone. Br. J. Ophthalmol.2006; 90: 934-935.
6. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal Bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study.Retina. 2007 Feb;27(2):.141-9
7. Eren Ebru, Kucukerdonmez, Yilmaz Gursel, Yonca A. Regression of neovascular posterior capsule vessels by intravitreal Bevacizumab. J cataract refract sug 2007; 33: 113-1115.
8. Esrick Erica, Subramanian, Heier Jeffrey, et al. Multiple laser treatment for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2005; 139: 653-657

9. Geudes V, Schuman JS. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and granulomatous human eyes. Ophthalmology 2003; 110:177-89
10. Hoyt Creig. Predicting retinal vein occlusions in patients with chronic open angle glaucoma. Bri. J. Ophthalmol.2003;87:93
11. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina. 2006 Mar;26(3):279-84
12. Michael S, Gottlieb Justin, Kahana Alon, et al. Intravitreal triamcinilone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmology; 2002; 122: 1131-1136
13. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal Bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2006 Mar-Apr;37(2);144
14. Manson John, Michael Albert, Mays Andrew, et al. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of Bevacizumab. Ret. 26; 7: 2006. 839- 841
15. Onesto Cercina, Berra Edurne, Grepin Renaud, et al, Poly (A) binding Protein- interacting Protein 2, a Strong regulator of vascular Endothelial growth factor mRNA. J. Biol. Chem. 279; 33: 34217- 26
16. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal Bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol. 2007 Apr;143(4):601-

17. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Retina. 2007 Apr-May; 27(4):419-25.
18. Rabena Melvin, Dante RB, Pieramici J. et al. Intravitreal Bevacizumab in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion.27; 2007:419-425
19. Shams Naveed, Ianchulev. Rol of Vascular Endotelial Growth factor in ocular angiogenesis. Ophthalmol Clin N Am (2006).; 335-344
20. Shah Gaurav, Sharma Sanjay, Fineman Mitchell, et al. Arteriovenous adventitial sheathomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2000; 129:104- 106
21. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal Bevacizumab treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol Scand. 2006 Aug;84(4):555-6
22. Stahl Andreas, Agostini Hansjurger et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. Grefe s Arch Clin Exp Ophthalmol.2007; 14: 569-6
23. Tacahashi H, Shiboya Masabumi. The vascular endothelial grow factor VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. Clinical science.109; 2005: 227- 241
24. Weiss Jeffrey, Karl A. Intravitreal Bevacizumab, results of a prospective case series. Grefe s Arch Clin Exp Ophthalmol.2007; 13: 576-9.

25. Weiss Jeffrey, Leon A Byone. Inyection of tissue plasminogen activator into a branch vein in eyes with central retinal vein occlusion Arch Clin Exp Ophthalmol.2007; 13: 779-82.

1. ANEXOS

1.1 Hoja Recolectora de Datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
Nombre del paciente					
Sexo	M F	Edad			
Enfermedades concomitantes					
IAM 6 meses		SI NO			
ACV 6 meses		SI NO			
Cirugía de injerto o trasplantes 6 meses		SI NO			
Antecedentes de enfermedad oclusiva		SI NO			
Crisis HTA o HTA no controlada		SI NO			
Glaucoma crónico avanzado		SI NO			
Diabetes mellitus		SI NO			
		Ojo Afectado		OD OI	
Fecha de visita	Grosor foveal	Vol. Mac.	AV	PIO	Complicaciones

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Invitación a participar en el estudio.

Usted está siendo invitado a participar en el estudio titulado “Uso de bevacizumab (0.125 mg intravítreo) en pacientes con oclusión de la vena central de la retina” a realizarse en la Unidad Nacional de Oftalmología con el aval de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Hospital Roosevelt. Se le *sugiere que lea con atención y siéntase en libertad de hacer las preguntas que considere necesarias.*

1.2 Propósito del consentimiento

El propósito de este consentimiento es explicar como se realizará el estudio y cuáles son los compromisos del paciente al aceptar participar.

2. ANTECEDENTES

2.1 Explicación del problema que padece

La oclusión de la vena central de la retina es una enfermedad que afecta la vena de la retina por alteraciones en su estructura, ocasionadas por enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y enfermedades de la sangre que favorecen la coagulación dentro de los vasos sanguíneos como: alteración de la forma de los glóbulos rojos (drepanocitosis y esferocitosis) y alteraciones de los elementos de coagulación.

2.2 Formas de tratamiento

Anteriormente se utilizaba el laser focal en toda la retina, en los pacientes que presentaban complicaciones por la obstrucción de la vena y glaucoma neovascular (aumento de la presión interna del ojo por la formación de nuevos vasos sanguíneos); sin embargo, estos pacientes no mejoran la visión. Posteriormente se utilizó triamcinolona intravítrea (dentro del ojo) pero estos pacientes presentaban aumento de la presión interna del ojo por los esteroides, infecciones dentro del ojo y cataratas (opacidad del cristalino).

Actualmente se esta usando un medicamento que se llama Bevacizumab cuyo nombre comercial es Avastin®, que actúa sobre los vasos nuevos que se forman secundario al mismo proceso evolutivo de la enfermedad y ha demostrado que produce mejoría de la

agudeza visual en forma progresiva. Este medicamento puede ser necesario aplicarlo hasta tres veces dependiendo de la mejoría de la visión y el resultado del examen OCT (tomografía de coherencia óptica).

No tiene necesidad de recibir Bevacizumab para su condición. Si usted no desea la aplicación de este medicamento se podrá tratar con laser focal o triamcinolona porque, sin tratamiento, estas enfermedades podrían conducir a más pérdida de visión o ceguera, que algunas veces evoluciona muy rápido.

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es ver como después de la colocación de bevacizumab (Avastin®) hay mejoría de la agudeza visual y disminución de la inflamación macular con la realización de una tomografía de coherencia óptica (OCT). La OCT nos permitirá ver el grosor macular y comparar como estaba antes y después de la colocación del Bevacizumab.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Tipo de estudio: Es un ensayo clínico no controlado, prospectivo y experimental.

4.2 Tiempo que durará el estudio: Se realizará durante mayo del año 2008 hasta noviembre 2009.

4.3 Número de pacientes que participará: Participarán todas las personas que hayan consultado a la Unidad de Oftalmología del Hospital Roosevelt y que tengan obstrucción de la vena central de la retina.

5. Lo que se le pedirá que haga en su participación:

5.1 Citas y tiempo aproximado a emplear:

Las personas que acepten participar tendrán que asistir a las citas que les corresponde: a la cuarta, sexta y novena semana después del tratamiento.

5.2 Evaluaciones: En la primera cita, se realizará una medición de la agudeza visual y se realizará una OCT. Se le administrará antibiótico preventivo (ciprofloxacina) en gotas previo al procedimiento al igual que un anestésico en gotas. Seguidamente, se le colocará 125 microgramos de Bevacizumab dentro del

ojo y se le indicará un antibiótico preventivo de uso local (ciprofloxacina) durante 10 días.

En la cuarta y la sexta semana después del tratamiento inicial se le realizará medición de la agudeza visual.

En la novena semana se evaluará la agudeza visual y el grosor de la macula con un control de OCT

6. PACIENTES QUE PUEDEN PARTICIPAR

Todos los pacientes hombres o mujeres que se les diagnostique en su cita Oclusión de la vena central de retina.

7. PACIENTES QUE NO PUEDEN PARTICIPAR:

Los que tengan cualquiera de las siguientes situaciones:

Reacción de alérgica documentada a cualquiera de los componentes del bevacizumab.

Bloqueo de rama de la vena central de la retina.

Antecedente de infarto agudo del miocardio

Enfermedad vascular del cerebro.

Pacientes con formación de nuevas arterias del nervio óptico o en la retina y que necesiten tratamiento con laser.

Embarazo.

8. RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE

8.1 Puntualidad y asistencia:

Es importante acudir a las citas y que cumplan con las recomendaciones que se les dará.

8.2 Razones por las que pueden ser excluidas del estudio:

Si los pacientes no asisten a sus citas el día que les corresponde serán excluidos del estudio, sin que esto signifique que no se les seguirá atendiendo en la clínica.

9. PROCEDIMIENTO

9.1 El medicamento será colocado por un médico especialista de la clínica de retina.

9.2 Se administrará Vigamox® local en gotas en el ojo afectado, cada cinco minutos por tres dosis, previa la colocación del bevacizumab intravítreo (dentro del ojo).

9.3 Se hará limpieza (antisepsia) de la piel y del ojo con yodo-povidone o clorhexidina y se colocará un aparato para que no pueda cerrar el ojo durante el procedimiento.

10. MOLESTIAS O EFECTOS ADVERSOS

Es posible que su condición no mejore o que pueda empeorar por la enfermedad que ha ocasionado la oclusión de la vena central de la retina.

Cualquier medicamento tiene el potencial de causar reacciones alérgicas en un número pequeño de personas. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir sarpullido, ronchas, comezón, falta de resuello, y raramente la muerte. En general, es más probable que reacciones alérgicas a medicinas ocurran en personas quienes ya tienen alergias a otras drogas, alimentos, o cosas en el ambiente, tales como el polvo o grama. Si usted tiene alergias a otros medicamentos, alimentos u otras cosas en el ambiente, o si usted tiene asma, debe hacérselo saber a su médico tratante.

Sangrado después de la colocación inmediata del medicamento el cual será tratado inmediatamente por el médico que coloque el medicamento.

Las complicaciones posibles y efectos secundarios del procedimiento y administración de Avastin[®] incluyen: desprendimiento de la retina, creación de catarata (nubosidad del lente del ojo), glaucoma (presión elevada del ojo), hipotonía (presión reducida del ojo), daño a la retina o córnea (estructuras del ojo), y desangramiento.

También hay la posibilidad de infección del ojo (endofalmitis). Cualquiera de estas complicaciones puede conducir a la pérdida de visión severa y permanente. Los pacientes que reciban la inyección de Avastin[®] pueden experimentar efectos secundarios relacionados con el procedimiento de preparación antes de administrar la inyección (espéculo del párpado, gotas anestésicas, gotas dilatorias, gotas antibióticas, gotas de providona yodada o clorhexidina y el anestésico). Estos efectos secundarios pueden incluir dolor en el ojo, hemorragia subconjuntival (ojo inyectado de sangre), flotadores vitreos (mosquitas), irregularidad o hinchazón de la córnea, inflamación del ojo, y desequilibrios visuales.

No todos los pacientes reaccionan igual al tratamiento, así que habrá pacientes que no tengan ninguna molestia y otras que manifestarán algunas de las molestias antes descritas.

Cualquiera o todas las complicaciones pueden causar reducción en la vista y/o tienen la posibilidad de causar ceguera. Es posible que procedimientos adicionales sean necesarios para tratar estas complicaciones. Durante las visitas de seguimiento o llamadas telefónicas, se le examinará o preguntará si presenta efectos secundarios y los resultados se le explicarán.

11. QUÉ SE HARÁ EN CASO DE MOLESTIAS

11.1 El paciente puede ser retirado del estudio en el momento que desee. En ningún momento quedar fuera del estudio significará que no se le atenderá.

11.2 Si el paciente presenta molestias, puede localizar al **Dr. Leslie Arguello Cruz** en la consulta externa de Oftalmología, clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología en horario de lunes a viernes de 07:00 a 15:00 horas o después de las 15:00 horas. En fines de semana puede acudir a la emergencia de Oftalmología en el Hospital Roosevelt en donde será evaluado y se determinará si las complicaciones son debidas al tratamiento; en cualquier caso se le recetará un tratamiento adecuado para aliviar las molestias.

12. ¿RECIBIRÁ ALGÚN BENEFICIO?

El estudio servirá para establecer si el bavituzumab mejora la agudeza visual. Además será beneficioso para otras personas que consulten después de este estudio ya que se les podrán ofrecer una alternativa más de tratamiento.

13. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debido a que su participación es voluntaria, usted puede negarse a autorizar el procedimiento o salirse del mismo (aunque ya haya aceptado entrar) en cualquier momento que lo desee y se le garantiza que seguirá recibiendo la atención especializada que requiere, sin ningún temor de ser rechazado(a), ya que se respetará en todo momento su opinión y la lesión será manejada como tradicionalmente se hace.

14. COMPENSACIÓN POR PARTICIPACIÓN

Ni el paciente ni sus familiares recibirán recompensa económica o de otra clase por participar en el estudio

15. PUBLICACIÓN Y CONFIDENCIALIDAD

Los resultados que se obtengan serán publicados únicamente con fines científicos de aprendizaje sobre el tratamiento de los pacientes. En ningún momento, se utilizará su nombre. Todos los datos serán manejados con confidencialidad, es decir que sólo los médicos encargados del estudio, las autoridades del Hospital Roosevelt y de la Universidad de San Carlos de Guatemala encargadas de revisar el documento, sabrán de su participación y de sus resultados. Al momento de publicar los datos, únicamente se mencionará qué tratamiento fue más efectivo y no se mencionará en qué pacientes fue utilizado.

16. A QUIÉN LLAMAR SI EXISTEN PREGUNTAS

En caso que desee mayor información sobre el estudio, los objetivos, complicaciones o cualquier otro dato, puede contactar al Dr. Leslie Arguello Cruz médico encargado, o al tutor del estudio, la Dra. Yesenia Ortega en la Unidad Nacional de Oftalmología.

17. CONSENTIMIENTO DEL PARTICIPANTE

He leído y comprendido lo anteriormente expuesto, he realizado las preguntas necesarias y se han resuelto todas mis dudas. Entiendo además, que puedo presentar dolor y aumento de la presión intraocular, pero estaré bajo observación para recibir tratamiento específico. Manifiesto mi deseo de autorizar mi participación de manera voluntaria en el estudio y sé que me puedo retirar en cualquier momento sin que por ello deje de ser atendido en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt.

También se me ha garantizado que toda la información será mantenida de forma confidencial y en ningún momento se utilizará mi nombre en el estudio. Seré identificado con un número y mis datos serán analizados junto a otros y no de manera individual.

Habiendo comprendido todo lo anterior, firmo conforme y recibo una copia del presente documento que consta de 4 páginas tamaño carta, debidamente firmado.

1.Nombre del paciente: _____ Firma _____
(o huella digital)

Identificación _____ Fecha _____

2.Nombre del padre o engargado (a): _____ Firma _____
(o huella digital)

Identificación del padre o encargado (a): _____

Relación con el paciente: _____ Fecha _____

3.Nombre del testigo: _____ Firma: _____

Identificación _____ Fecha _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento: _____ Firma: _____

El autor concede el permiso par reproducir total o parcialmente por cualquier medio la tesis titulada “USO DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO EN PACIENTES CON OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE LA RETINA, en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el periodo de enero 2008 a octubre 2009” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo deferente al que conduzca su reproducción total o parcial.